

⑯公開特許公報(A) 平1-207233

⑯Int. Cl. 4
A 61 K 31/365
// C 07 D 307/88識別記号 ABX
府内整理番号 7375-4C
7252-4C

⑯公開 平成1年(1989)8月21日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全5頁)

⑯発明の名称 抗動脈硬化症剤

⑯特 願 昭63-30527
⑯出 願 昭63(1988)2月12日

⑯発明者	木 村 正 康	富山県富山市五艘1544
⑯発明者	原 田 正 敏	東京都新宿区百人町2-1-47
⑯発明者	関 田 節 子	東京都世田谷区上用賀1-18-22-202
⑯発明者	油 田 正 樹	東京都千代田区二番町12-7 株式会社津村順天堂内
⑯出願人	株 式 会 社 ツ ム ラ	東京都中央区日本橋3丁目4番10号
⑯出願人	國 立 衛 生 試 験 所 長	東京都世田谷区上用賀1丁目18番1号

明 和田

望まれていた。

1. 発明の名称

抗動脈硬化症剤

2. 特許請求の範囲

ブチリデンフタライド、センキユノライドまたはリグスチライドを有効成分とする抗動脈硬化症剤。

3. 発明の詳細な説明

【産業上の利用分野】

本発明は動脈硬化症の治療に有効である抗動脈硬化症剤を提供するものである。

【従来の技術および課題】

従来、臨床的に動脈硬化性疾患の発症を抑えるために、高脂血症、高血圧等に対する治療薬である抗高脂血症剤、降圧剤が濫用されている。

また、血栓の形成を防止する目的で血小板の抗凝集剤等も使われている。

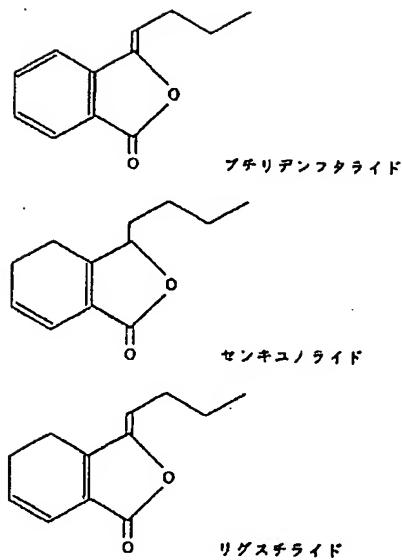
しかし、これらの薬剤は危険因子を予防するにとどまっているのが現状であり、動脈硬化性疾患に対する長期的な治療効果を有する薬剤の開発が

【課題を解決するための手段】

本発明者等は種々の生薬について、動脈硬化症の治療に効果を有する物質を探索すべく既往研究を行った結果、川芎に含まれる化合物であるブチリデンフタライド、センキユノライドおよびリグスチライドにその効果を見いだし本発明を完成した。

すなわち、本発明は、ブチリデンフタライド、センキユノライドまたはリグスチライドを有効成分とする抗動脈硬化症剤である。

ブチリデンフタライド、センキユノライドおよびリグスチライドの構造式はそれぞれ次の如くである。



ブチリデンフタライド、センキユノライド、リグスチライドは例えば以下に示すような一般的な抽出法により得ることができる。

生薑川芎を、水および/またはメタノール、エタノール等の水性有機溶媒を用い、好みしくは加温下で抽出し、抽出液を濃縮、乾燥して抽出エキ

溶出し、ヘキサン:エーテル(50:1)の溶出フラクションを分取し、溶媒留去して無色油状物質を得た。この無色油状物質の理化学的性質は、文献[薬学雑誌 97(3) 237-243(1977)]記載のブチリデンフタライドの理化学的性質と一致した。

具体例2

具体例1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいてヘキサン:エーテル(40:1)の溶出フラクションを分取し、溶媒留去して無色油状物質を得た。この無色油状物質の理化学的性質は、文献[薬学雑誌 97(3) 237-243(1977)]記載のリグスチライドの理化学的性質と一致した。

具体例3

具体例1のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいてヘキサン:エーテル(39:1)の溶出フラクションを分取し、溶媒留去して無色油状物質を得た。この無色油状物質の理化学的性質は、文献[薬学雑誌 97(3) 237-243(1977)]記載のセンキユノライドの理化学的性質と一致した。

次に、ブチリデンフタライド、センキユノライ

スを得る。この抽出エキスを水に溶かし、クロロホルムを用いて分配し、クロロホルム層を濃縮、乾燥後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサン、エーテル、ベンゼン、アセトン等の有機溶媒から選ばれる少なくとも一種以上の溶出溶媒にて溶出させて、目的化合物を含むフラクションを分取することにより得ることができる。

ブチリデンフタライド、センキユノライド、リグスチライドの製造の具体例を示すと次の如くである。

具体例1

川芎 1kg を粉碎し、70%メタノール溶液で2時間、60℃に加温しながら抽出した。抽出液を濃縮し、凍結乾燥して凍結乾燥エキス 160gを得た。この凍結乾燥エキス 160g を水 150ml に溶解し、クロロホルム 2L で分配し、クロロホルム層を濃縮、乾燥してクロロホルム抽出エキス 16gを得た。このクロロホルム抽出エキスをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ヘキサンおよびエーテルの混合比率を順次変化させて

ドおよびリグスチライドが動脈硬化症の治療に有用であることについて実験例を挙げて説明する。

実験例

ddY系雌性マウス(6~7週齢)の大動脈から平滑筋細胞(以下、SMCと称する。)をシャムリイ(Chamley)らの方法[Julie H. Chamley, Gordon R. Campbell and Janet D. McConnell, Cell Tiss. Res. 177:503-522(1977)]に準じて単離し、10%牛胎仔血清(以下、PBSと称する。)を含むグルベツコ変法イーグル培地にて37℃、3日間、5%二酸化炭素インキュベーター内で前培養した。前培養したSMCに、ブチリデンフタライド、センキユノライド、ならびにリグスチライドをそれぞれ加えたもの、および加えなかつたものを6日間培養し、培養後の細胞数よりSMC増殖抑制率を求めた。結果を下表に示す。

SMC増殖抑制率

	濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)	抑制率(%)
ブチリデンフタライド	5	80.2±7.1
センキユノライド	5	76.8±3.7
リグスチライド	5	75.6±2.7

この結果より、ブチリデンフタライド、センキユノライドおよびリグスチライド(以下、有効成分化合物と称する。)に強いSMC増殖抑制作用が認められた。動脈硬化症の初期病変では、動脈血管壁でのSMCの増殖が起こっていることから、このSMCの増殖を抑制すれば、動脈硬化症を治療することができる。

更に、有効成分化合物の経口投与での急性毒性試験をddY系雄性マウスおよびウイスター(Wistar)系雄性ラットを用いて行ったところ、具体例で得た有効成分化合物を500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 経口投与しても死亡例はなかった。

合剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤、流動性促進剤、着色剤、香料等を使用することができる。それぞれの具体例は以下に示す如くである。

[結合剤]

デンプン、デキストリン、アラビアゴム末、ゼラチン、ヒドロキシプロピルスター、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、結晶セルロース、エチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴール。

[崩壊剤]

デンプン、ヒドロキシプロピルスター、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロース、低置換ヒドロキシプロピルセルロース。

[界面活性剤]

ラウリル硫酸ナトリウム、大豆レシチン、ショ糖脂肪酸エステル、ポリソルベート80。

次に、有効成分化合物の投与量および製剤化について説明する。

有効成分化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。

投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、細粒剤、散剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。

経口剤として所期の効果を發揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で有効成分化合物の量として10～500 mg を1日数回に分けての服用が適当と思われる。

本発明の有効成分化合物において錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は、例えばデンプン、乳糖、白糖、マンニット、カルボキシメチルセルロース、コーンスター、無機塩類等を用いて常法に従つて製造される。

この種の製剤には、適宜前記賦形剤の他に、結

[滑沢剤]

タルク、ロウ類、水素添加植物油、ショ糖脂肪酸エステル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール。

[流動性促進剤]

軽質無水ケイ酸、乾燥水酸化アルミニウムゲル、合成ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム。

また、有効成分化合物は、懸濁液、エマルジョン剤、シロツブ剤、エリキシル剤としても投与することができ、これらの各種剤形には、着色剤、香料を含有してもよい。

非経口剤として所期の効果を発揮するためには、患者の年令、体重、疾患の程度により異なるが、通常成人で有効成分化合物の量として1日1～100 mg までの静注、点滴静注、皮下注射、筋肉注射が適当と思われる。

この非経口剤は常法に従つて製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、注射用植物油、ゴマ油、ラツカセイ油、

ダイズ油、トウモロコシ油、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、吸収剤、防腐剤、安定剤を加えててもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、バイアル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。更に、必要に応じて適宜、等強化剤、安定剤、防腐剤、無筋化剤等を加えてても良い。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

次に、実施例を示して具体的に説明するが、本発明はこれにより制限されるものではない。

実施例 1

①コーンスターク	44g
②結晶セルロース	40g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5g
④軽質無水ケイ酸	0.5g
⑤ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑥ブチリデンフタライド	10g
計	100g

上記の処方に従って①～⑥を均一に混合し、打綻機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。この錠剤一錠には、ブチリデンフタライド20mgが含有されており、成人1日5～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 2

①結晶セルロース	84.5g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5g
④リグスチライド	10g
計	100g

上記の処方に従って①、④および②の一部を均一に混合し、圧縮成型した後、粉碎し、③および②の残量を加えて混合し、打綻機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、リグスチライド20mgが含有されており、成人1日5～25錠を数回にわけて服用する。

実施例 3

①結晶セルロース	34.5g
②10%ヒドロキシプロピル	
セルロースエタノール溶液	50g
③カルボキシメチル	
セルロースカルシウム	5g
④ステアリン酸マグネシウム	0.5g
⑤センキユノライド	10g
計	100g

上記の処方に従って①、②および⑤を均一に混合し、常法によりねつ和し、押し出し造粒機により造粒し、乾燥・解碎した後、③および④を混合し、打綻機にて圧縮成型して一錠200mgの錠剤を得た。

この錠剤一錠には、センキユノライド20mgが含有されており、成人1日5～25錠を数回にわけて服用する。

実施例4

①コーンスターク	8.4g
②ステアリン酸マグネシウム	0.5g
③カルボキシメチル セルロースカルシウム	5g
④精質無水ケイ酸	0.5g
⑤ブチリデンフタライド	1.0g
計	10.0g

上記の処方に従って①～⑤を均一に混合し、圧縮成型機にて圧縮成型後、破碎機により粉碎し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、ブチリデンフタライド1.00gが含有されており、成人1日1～5gを数回にわけて服用する。

実施例5

①結晶セルロース	4.0g
②10%ヒドロキシプロピル セルロースエタノール溶液	5.0g
③センキユノライド	1.0g
計	10.0g

前記の処方に従って①～③を均一に混合し、ねつ合した。押し出し造粒機により造粒後、乾燥し、篩別して顆粒剤を得た。

この顆粒剤1gには、センキユノライド1.00gが含有されており、成人1日1～5gを数回にわけて服用する。

実施例6

①コーンスターク	8.9.5g
②精質無水ケイ酸	0.5g
③リグステライド	1.0g
計	10.0g

上記の処方に従って①～③を均一に混合し、2.00gを2号カプセルに充填した。

このカプセル剤1カプセルには、リグステライ

ド2.0gが含有されており、成人1日5～25カプセルを数回にわけて服用する。

実施例7

①大豆油	5g
②注射用蒸留水	8.9.5g
③大豆リン脂質	2.5g
④グリセリン	2g
⑤ブチリデンフタライド	1g
計	10.0g

上記の処方に従って④を①および③に溶解し、これに②と④の溶液を加えて乳化し、注射剤を得た。

特許出願人 株式会社 津村順天堂
代表者 津村順

特許出願人 国立衛生試験所
所長 谷村順